

Karsinojenik ajanlar (kimyasal-radyasyon-mikrobiyal)

Dr.Öğr. Üyesi Ayça Kırmızı
Patoloji Anabilim Dalı



Karsinojenler

Genetik hasara neden olan ve neoplastik transformasyonu başlatan ajanlar:

- Kimyasal karsinojenler
- Radyoaktivite
- Onkojenik viruslar ve diğer mikroorganizmalar

Karsinojenler

–Kimyasal karsinojenler



–Radyoaktivite



–Mikroorganizmalar

Ayrı ayrı etki ve/veya sinerjist etki

Kimyasal karsinojenler

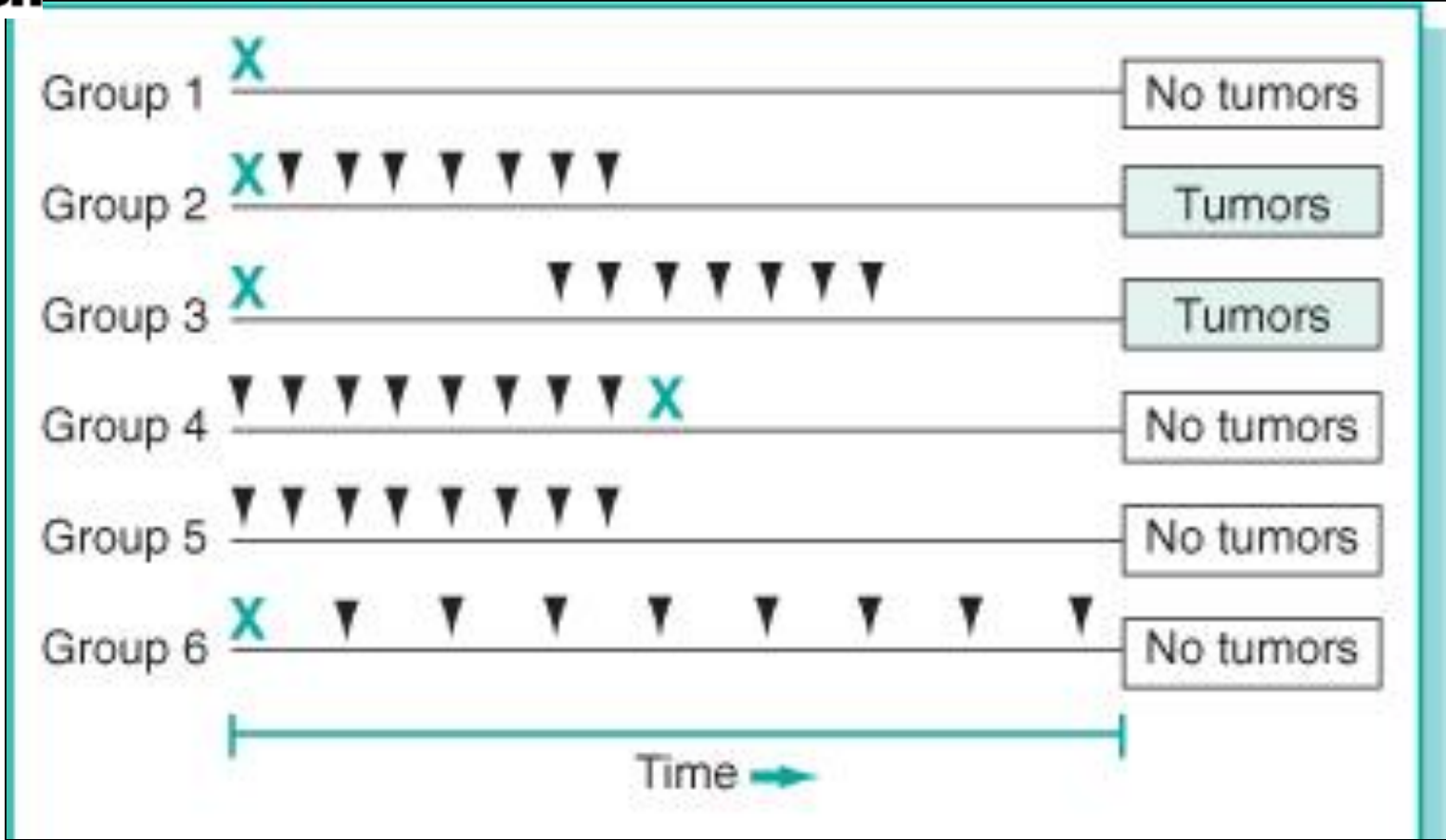
- Sir Percival Pott (18yy): Baca temizleme işi ile skrotal cilt kanseri ilişkisi
- Danimarka baca temizleyicileri birliği:
 - Baca temizleyicilerinin her gün banyo yapma zorunluluğu

Kimyasal karsinogenez

- Karsinogenez çok basamaklı bir olaydır
Kanıtlanmış deneysel modeller mevcut.
- 1) **İnisiyasyon**: Yeterli miktarda karsinojenik ajana (“initiator”) maruz kalınması ile oluşur. Tm gelişiminde tek başına yeterli değil.
 - Kalıcı DNA hasarı (mutasyon)
 - Hızlı ve geri dönüşsüz
 - Hücre bu aşamayı “hatırlayabilir”.

2)Promosyon:

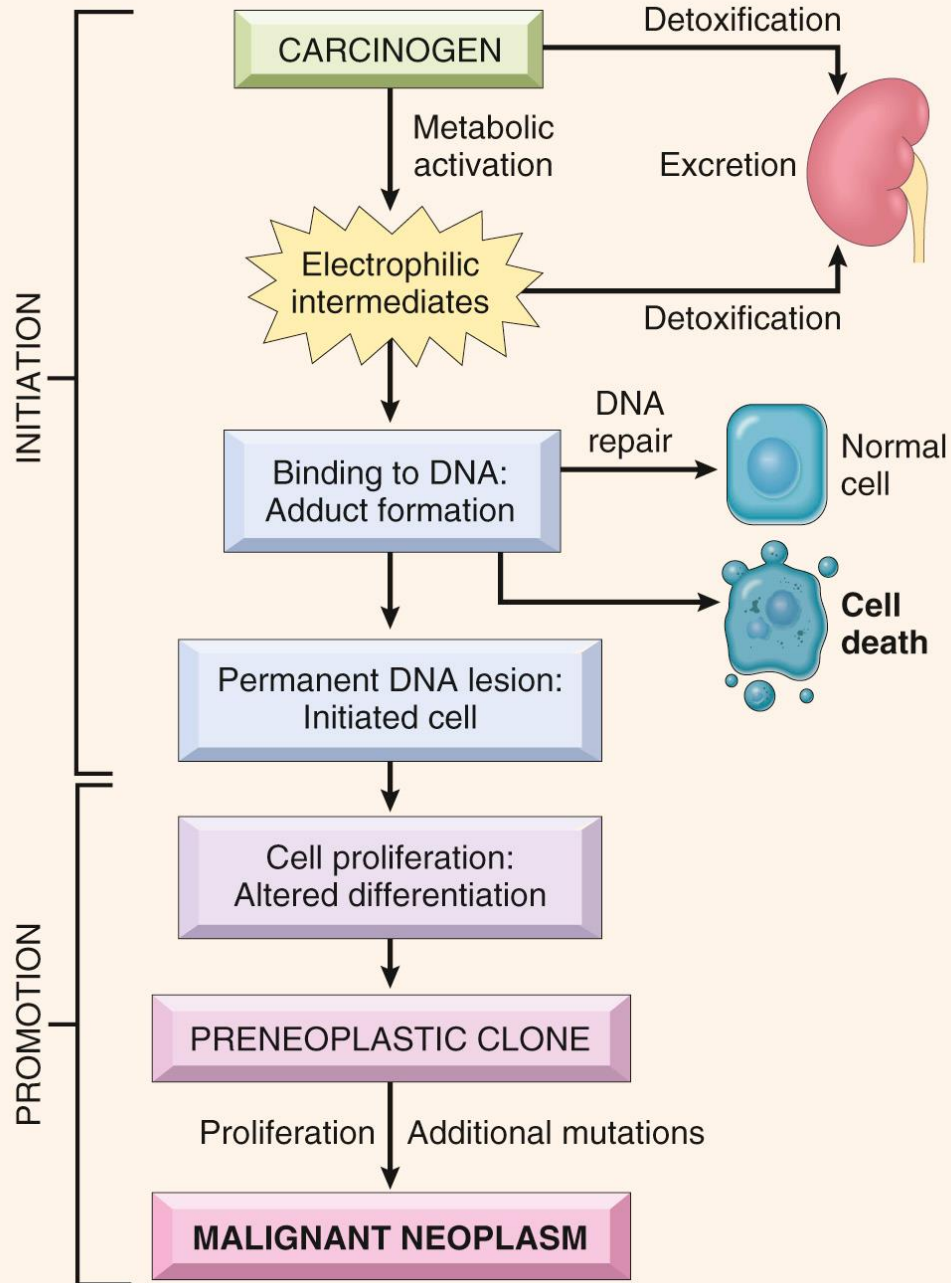
- İnisiyasyon olmuş hücrede tümörojenik
- Tek başına tümör oluşturamaz
- DNA'yı “doğrudan” etkilemez
- Etkisi “reversible”



X: İNİSİYATÖR (Polisiklik hidrokarbon)

▼ :PROMOTOR (KROTON YAĞI)

- Tüm inisiyatör kimyasal ajanlar yüksek reaktiviteye sahip elektrophil özelliktedirler
- Hedefleri DNA, RNA ve proteinler
- DNA hasarı sonraki hc aktarılır



İnisiyatör Kimyasallar

1.Direkt etkili Ajanlar;

Metabolik transformasyona gerek duymaz

Çoğu zayıf karsinojen, bazıı kemoterapötik ajan olarak kullanılmakta

Örn; Alkilleyici ajanlar. Lösemi, lenfoma, over kanser tedavisinde kullanılmakta. Daha sonra akut myeloid lösemi gelişimine neden olabiliyor

İnisiyatör Kimyasallar

2. İndirekt etkili Ajanlar;

Prokarsinojenler

İn-vivo metabolik dönüşüme ihtiyaç duyarlar

Dönüşüm sonucu karsinojen özellik kazanırlar

Polisiklik hidrokarbon (yanık et, tütsülü gıda),
benzoapyrene (sigara), aromatik aminler, azo boyaları...

Polisiklik Aromatik hidrokarbonlar

- Çok güçlü karsinojenler
- Metabolik aktivasyona gerek duyarlar
- Sigarada bol ve çeşitli
- Yanmış etler, tütsülenmiş balıklar
- Benzantrasen, benzopiren, dibenzantrasen, 3-metilkolantren, 7,12 dimetilbenzantrasen

Aromatik aminler, amidler, azoboyaları

- Metabolizasyona ihtiyaç duyarlar
- Beta naftilamin (boya ve lastik sanayi)- mesane kanseri
(inaktif madde mesanede karsinojen forma ulaşır)
- Benzidin
- Asetilaminofloren
- Dimetilaminoazobenzen (tereyağ sarısı)

Direct-Acting Carcinogens

Alkylating Agents

β -Propiolactone

Dimethyl sulfate

Diepoxybutane

Anticancer drugs (cyclophosphamide, chlorambucil, nitrosoureas, and others)

Acylation Agents

1-Acetyl-imidazole

Dimethylcarbonyl chloride

Procarcinogens That Require Metabolic Activation

Polycyclic and Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons

Benz[a]anthracene

Benzo[a]pyrene

Dibenz[a,h]anthracene

3-Methylcholanthrene

7,12-Dimethylbenz[a]anthracene

Aromatic Amines, Amides, Azo Dyes

2-Naphthylamine (β -naphthylamine)

Benzidine

2-Acetylaminofluorene

Dimethylaminoazobenzene (butter yellow)

Natural Plant and Microbial Products

Aflatoxin B₁

Griseofulvin

Cycasin

Safrole

Betel nuts

Others

Nitrosamine and amides

Vinyl chloride, nickel, chromium

Insecticides, fungicides

Polychlorinated biphenyls

- Bir kimyasalın karsinojenitesi sadece kendisiyle değil metabolik aktivasyon ya da deaktivasyon özellikleri ile ilişkilidir

- Pek çok karsinojen **sitokrom p450 monooksijenaz enzim sistemi** tarafından metabolize edilir
 - Bu enzimleri kodlayan genler polimorfik
 - Bu polimorfizmler bazı kanserlerin oluşma riskini artırır.
 - Prokarsinojenlerin aktivasyonu için gerekli
 - *%10 popülasyonda p450 gen ürünü, CYP1A1, fazla indüklenebilir özellikte. Bu grup az sigara içtiğinde, normal CYP1A1’li ağır içicilere göre 7 kat fazla AC ca. yakalanma riski var.

Kimyasal Karsinogenezin Moleküler Hedefleri

- DNA temel hedef
- Onkogen ve tümör süpresör genler (ras, p53)
- DNA'da özel sekanslar veya bazlar hedef

- Bazı Afrika ülkelerinde, uzak doğuda Aspergillus ürünü aflotoksin B1 ile kontamine yiyecek kullanımına bağlı geliştiği bilinen hepatosellüler karsinomada (HCC) diğerlerinden farklı mutasyon saptanmış (p53 G:C→T:A, 249(ser) p53 mutasyonu).

Aflatoxinin risk faktörü olmadığı yerlerde gelişen HCC'de p53 mutasyonu daha az ve 249 (ser) mutasyonu nadir→ p53 mutasyonu aflotoksin maruziyeti için kilit bulgu...

Kimyasal Promosyon

- Mutajenik \emptyset
- Hücre proliferasyonunu stimüle eder
- Forbol esterleri, hormonlar, fenoller, ilaçlar
 - Forbol esterleri proteinkinaz C'yi aktive eder
 - Fenobarbital TGFbeta'yı bloke eder
- Fazla östrojen → endometrium, meme
- Kronik inflamasyon+tamir → Kr hepatit, İİBH

Kimyasal Karsinogenezin İnisiyasyonu ve Promosyonu

- Tamir edilemeyen DNA hasarı
- DNA hasarının kalıcı olabilmesi için ez az bir siklus hc prolifere olmalı
- Promotorların alımı inisiyasyonu olmuş hücrelerin proliferasyonu ve klonal ekspansiyonuna neden olur



Multistep karsinogenez; prenoplastik hc proliferasyonu, malign dönüşüm, tm progresyonu → Tümör Promosyonu

Mesleksel tümör gelişimine neden olan kimyasal ajanlar

- Arsenik: AC ve deri hemanjiosarkoma
- Asbestoz: AC, periton mezotelyoma
- Benzen: Lenfoma, Lösemi
- Berilyum: Ac tümörleri
- Cadmium: Prostat karsinomu
- Nikel: Burun ve AC tm
- Radon: AC tm
- Vinyl klorid: Anjiosarkoma

Doğal karsinojenler

- Bitki ve mikroorganizma kaynaklı karsinojenler
- *Aspergillus flavus*: AflatoksinB1
- Griseofulvin


Diğerleri

- Nitrozaminler, amidler:nitrat içeren yiyecek koruyucular (GI kanserleri özellikle Mide Ca.)
- Asbestoz-erionit: malign mezotelyoma
- Krom-nikel gibi ağır metaller
- Arsenik-deri kanseri
- Vinil klorid:anjiosarkom

Radyasyon

- İyonize radyasyon:
 - Elektromagnetik ışınlar: x ışınları, gamma ışınları
 - Tanecikler: alfa, beta partikülleri, protonlar, nötronlar
 - UltraviOLE
- } Karsinojenik

İyonize Radyasyon

x ışınları, gamma ışınları
alfa, beta partikülleri, protonlar, nötronlar  Karsinojenik

- Radyasyon dokudan geçerken:
 - Yol üzerindeki atomları destabilize eder
 - Kimyasal değişikliklere neden olabilir
 - Yeterli dozda radyasyon her çeşit hücreyi transforme edebilir
 - Ancak çeşitli hücrelerin radyasyona dirençleri arasında farklılıklar vardır.

- X-Ray kullanımı deri kanserleri ↑
- Radyoaktif madde madencilerinde 10 kat fazla AC Ca
- Atom bombası: lösemi, meme, kolon, tiroid, AC
- Fazla CT kullanımı;çocuklarda lösemi ve beyin tm riskini ↑. Fazla ve gereksiz kullanımdan kaçınmalı

İyonize radyasyon

- Atom bombaları,Çernobil kazası
- Çocuklukta maruziyet:
 - Lösemi (KLL hariç), tiroid kanseri, meme kanseri
- Erişkende maruziyet:
 - Lösemi, akciğer, meme, tükürük bezi kanserleri

Ultraviöle

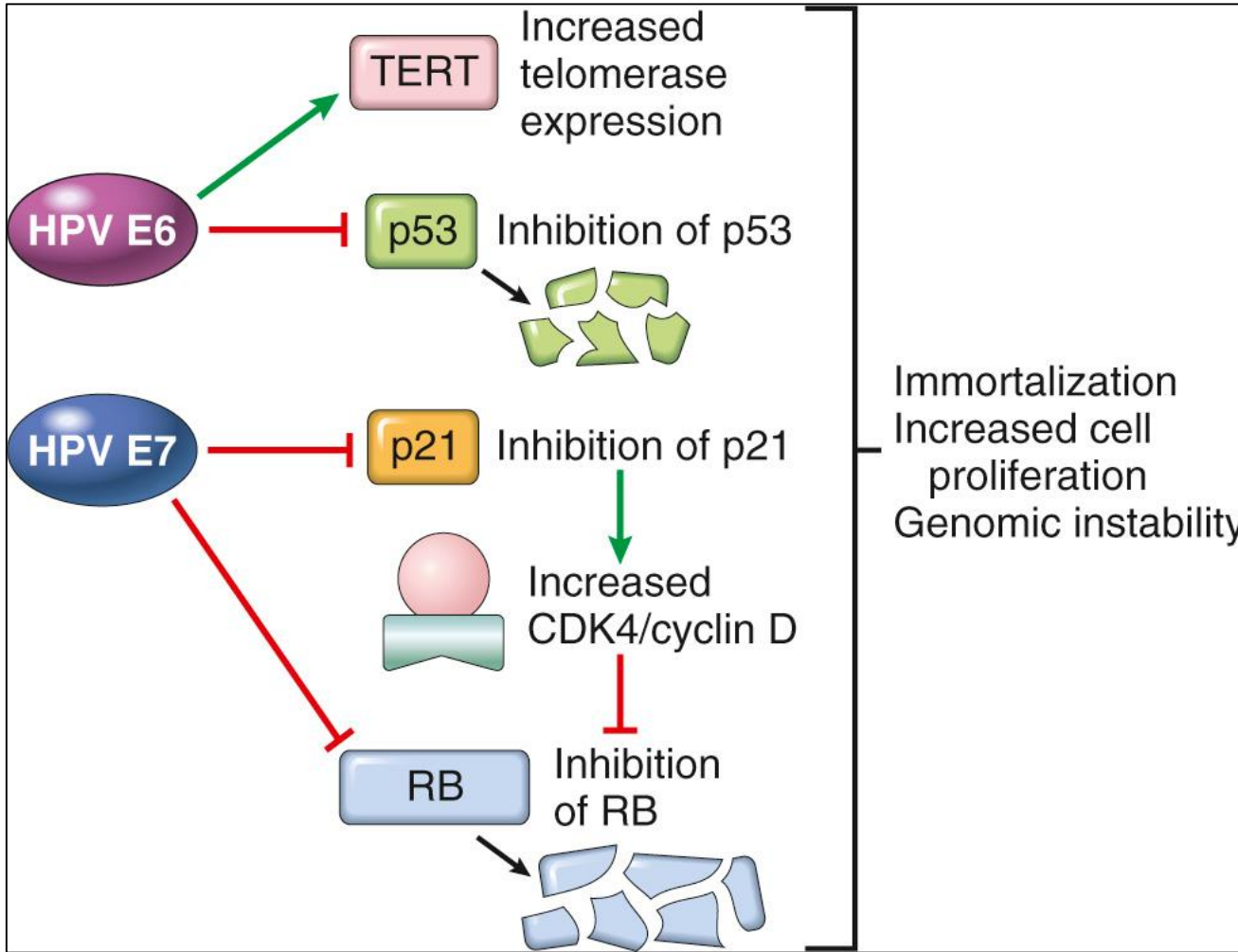
- Derinin **yassı hücreli, bazal hücreli kanserleri ve malign melanomu** ile ilişkili
- UVA, UVB, UVC(ozondan geçemez)
- UVB primidin dimerlerine yol açar
- Dimerler nükleotid eksizyon tamir (NER) mekanizmasıyla tamir edilir: 30 kadar protein
Fazla UV enzimlerin kapasitesinin aşmasına neden olur
- UVB; onkojen ve tümör süpresör gen mutasyonuna neden olur (RAS, p53 geni)
- Tamir mekanizması bozulduğunda deri kanserlerinin sayısı artar:kseroderma pigmentozum
- Maruziyetin yoğunluğu, koruyucu melanin miktarı, UV tipi önemli

Mikrobiale karsinojenler

- Onkojenik DNA virusları
 - HPV (1, 2, 4, 7: benign squamöz papilloma; 16, 18, 31, 33, 35 ve 51 serviks karsinomu)
 - EBV
 - Hepatit-B
 - Herpes simplex 8 (kaposi sarkom virusu)
- Onkojenik RNA virusları
 - HTLV1, HCV
- Helikobakter pilori

HPV

- Papovavirus:70 ayrı tipi var
- Düşük riskli-epizomal (1,2,4,6,7,11)ve yüksek riskli -entegre(16,18)
- Deride mukozalarda skuamöz papillomlar (tip 1,2,4,7)
- Yassı hücreli karsinoma (özellikle serviks, tip 16,18)



E6 proteini; p53 degradasyonuna neden olur, telomerazın katalitik alt birimi olan TERT ifadesini uyarır → hücrelerin ölümsüzleşmesi

E7 proteini; RB proteine bağlanır ve RB tarafından sekestre edilen E2F transkripsiyon faktörlerinin yerini alır → hücre siklusunu indükler ve CDK1 p21 ve p27'yi inaktive eder

İki önemli tümör baskılayıcı yol (RB- p53) devreden çıkar.

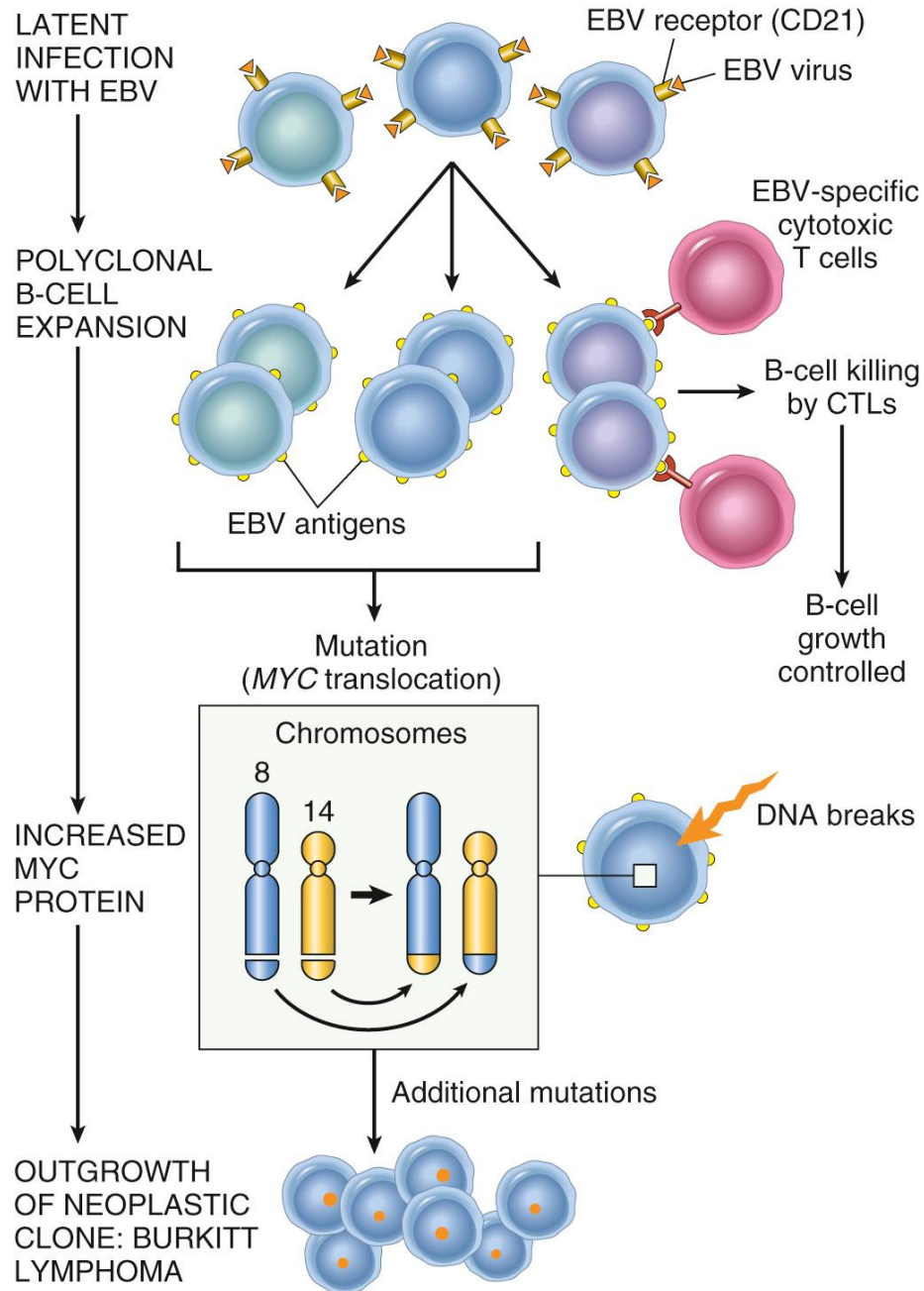
EBV

- Afrika tipi Burkitt lenfoma:
 - %98'inde EBV genomu
 - Muhtemelen malarya ile birlikte etkili
- Nazofarenks kanseri, bazı gastrik karsinomlar
- Bazı non-Hodgkin lenfomalar
- Hodgkin lenfoma

- Orofarenks epitel hücreleri ve B lenfositlerine CD21 yardımıyla tutunup enfekte eder.
- B lenfositlerde latent enfeksiyon gerçekleştirir. Viral replikasyon, hc ölümü∅.
- EBV'nin latent membran protein-1 (LMP1) geni onkojen gibi davranır, B hc'sinin otonom büyümesini, sağ kalımını ve proliferasyonunu sağlar
- EBNA2 geni siklin D ve SRC ailesi protoonkogenleri transaktive eder
- Nazofarenks Karsinomu; EBV ilişkili. Çin, Afrika'da endemik. Tüm olgularda (endemik-sporadik) EBV+

Burkitt Lenfoma; Afrika'da endemik. Tüm dünyada sporadik. B hücreli lenfoma. Çocukluk çağı.

- Endemik olgularda EBV genomu %90+. Sporadik olgularda %15-20+
- Olguların hepsinde viral kapsid antijenleri+
- Burkitt L'da EBV direkt onkojenik \emptyset . ***Poliklonal B hücre mitojeni*** olarak rol almakta. Translokasyon ve diğer mutasyonlara zemin hazırlıyor.



T (8;14): Myc translokasyonu =aktivasyon

Hepatit B & Hepatit C

- Karaciğer kanseri (hepatosellüler karsinoma)'nın tüm dünyada ~%70-85 nedeni
- RNA virusu olan HCV'de onkojenik virus.
- Onkojenik etki multifaktöriyel
 - Her ikisi de kronik viral hepatit, karaciğer hasarı yaparak, rejenerasyon ve mitozaya neden olur.
 - HBV'nin HBx proteini, HCV'nin kor proteini büyümeyi uyaran genlerin transkripsiyonunu artırır.
 - Viral entegrasyon aynı zamanda onkogenleri ve tümör baskılayıcı genleri düzenleyen alanlarda kromozomda yapısal değişikliklere neden olur

HTLV-1(İnsan T Hücreleri Lösemi Virüsü-1)

- CD4+ T hücrelerine tropizmi var, retrovirus
- Enfekte T hücrelerinin seks, kan ürünleri, emzirme ile bulaşması ile geçer
- 40-60 yıl sonra %3-5 lösemi gelişebilir
- Japonya ve Karayiplerde yaygın
- Tax geni proliferasyon ve diferansiasyonda etkili bazı genleri aktive eder ve poliklonal T hücre çoğalmasına neden olur
- T hc lösemi/lenfoma (Japonya ve Karayiplerde endemik)

Helikobakter Piloni

- Gastrik lenfoma (MALT lenfoma) ve karsinomların etyolojisinde etkili
- %20-30 gastrik ülser neden olurken, küçük bir grupta neoplazi gelişir
- Onkogenik etki multifaktöriyel. Kronik inflamasyon (reaktif oksijen türleri), reparatif gastrik hücre proliferasyon artışı
- H.Pylori genomunda direk onkogenik genler var
- H.Pylori non invaziv, ancak **CagA (cytotoxin associated gene A)** gastrik epitelial hücreye penetre, → hücre içi sinyal iletimini aktive eder
- VacA (vacuolating toxin gene)**

- Kronik H.Pylori infeksiyonu poliklonal B-hücre proliferasyonu→monoklonal B hücre tm (MALT lenfoma)
- Gastrik lenfomalar çoğunlukla B hücresi orijinli (MALToma- mukoza assosiyel lenfoma)
- IL-1 beta ve TNF gibi sitokinler ve H.Pylorinin bazı tiplerine özgü faktörler etkili.
- H.pylori–reaktif T hc→B hc proliferasyonu
- Kronik inflamasyon
- Erken dönemde tedavi H.pylori eradikasyonu

Karsinojenler

